CAPÍTULO VII

Dra. C. Julia Lizeth Villarreal Mata

Universidad Autónoma de Nuevo León, México

https://orcid.org/0000-0002-8829-0537; lizethvillarrealmata@gmail.com

Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

Universidad Autónoma de Nuevo León, México

https://orcid.org/0000-0002-8937-7909; gerardo.munozm@uanl.mx

Dra. María Magdalena Alonso Castillo

Universidad Autónoma de Nuevo León, México

https://orcid.org/0000-0002-7197-8116; maria.alonsocs@uanl.edu.mx

Citar como: Villarreal Mata, J. L., Muñoz Maldonado, G. E., & Alonso Castillo, M. M. (Eds.). (2026). Innovación: Neurociencia, Tecnología y Futuro. In (Ed.), *Craving en la adicción al alcohol y drogas: fundamentos neurobiológicos, estrategias terapéuticas y perspectivas de innovación* (pp. 192–220). Editorial PLAGCIS. https://doi.org/10.69821/PLAGCIS.54.c91

Recibido: 20 Enero 2026 | Aceptado: 10 Abril 2026 | Publicado: 05 Mayo 2026

Innovación en el Control del *Craving*: Neurociencia, Tecnología y Futuro

El tratamiento de los trastornos por uso de sustancias (TUS) se encuentra en un al momento de transformación sin precedentes, impulsado por avances convergentes en neurociencia, tecnología digital, inteligencia artificial y medicina de precisión. Estas innovaciones prometen revolucionar nuestra capacidad para comprender, predecir y tratar el *craving*, ofreciendo herramientas que trascienden las limitaciones de las intervenciones tradicionales. La neurociencia contemporánea ha revelado los mecanismos moleculares y circuitales del *craving* con una resolución impensable hace décadas, mientras que las tecnologías digitales permiten intervenciones ubicuas, personalizadas y adaptativas que extienden el alcance del tratamiento más allá de los confines del consultorio clínico (Marsch et al., 2020).

El campo de la salud mental digital (*digital mental health*) ha experimentado un crecimiento exponencial, con aplicaciones móviles, plataformas de telesalud, dispositivos portátiles y sistemas basados en inteligencia artificial que ofrecen nuevas modalidades de evaluación, intervención y monitoreo. Simultáneamente, los avances en epigenética y neuroplasticidad han transformado nuestra comprensión de la adicción como una condición potencialmente reversible, donde los cambios cerebrales inducidos por las sustancias pueden ser parcialmente revertidos mediante intervenciones apropiadas. La farmacogenética promete tratamientos personalizados basados en el perfil genético individual, optimizando la selección de medicamentos y dosis para maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos.

El presente capítulo examina estas fronteras de la innovación en el control del *craving*, organizadas en dos secciones principales: (1) las tecnologías digitales e inteligencia artificial, incluyendo aplicaciones móviles, *biofeedback*, *neurofeedback*, realidad virtual y aumentada, sistemas de predicción de recaídas y consideraciones éticas; y (2) los avances en epigenética, neuroplasticidad y medicina personalizada, incluyendo mecanismos de reversibilidad epigenética, intervenciones que promueven la neuroplasticidad, y la farmacogenética como herramienta de personalización del tratamiento. Para cada área, se presentan los fundamentos científicos, las aplicaciones clínicas actuales, la evidencia empírica disponible, y las direcciones futuras de desarrollo.

7.1. Tecnologías Digitales e Inteligencia Artificial para el Manejo del *Craving*

7.1.1 El Ecosistema de la Salud Mental Digital

7.1.1.1 Evolución y Estado Actual

La salud mental digital (*digital mental health* o *e-mental health*) comprende el uso de tecnologías de la información y comunicación para apoyar la prevención, evaluación, tratamiento y manejo de condiciones de salud mental. El campo ha evolucionado desde las primeras intervenciones computarizadas de los años 1990 (programas de TCC asistidos por computadora) hasta el ecosistema actual que incluye: aplicaciones móviles (mHealth), plataformas de tele terapia y telemedicina, comunidades de apoyo en línea, dispositivos portátiles (wearables) para monitoreo fisiológico, sistemas de realidad virtual y aumentada, chatbots y agentes conversacionales basados en inteligencia artificial, y sistemas de apoyo a la decisión clínica (Torous et al., 2021).

En el contexto específico de los TUS, las tecnologías digitales abordan varias limitaciones del tratamiento tradicional: la brecha de tratamiento (*treatment*

gap), donde la mayoría de personas con TUS no recibe tratamiento debido a barreras de acceso, estigma y disponibilidad de servicios; la naturaleza episódica del tratamiento tradicional, que contrasta con la necesidad de apoyo continuo para una condición crónica; la limitada capacidad del terapeuta para monitorear al paciente entre sesiones, precisamente cuando ocurren los episodios de *craving* y las situaciones de riesgo; y la dificultad de personalizar intervenciones basándose únicamente en el reporte retrospectivo del paciente.

El mercado de aplicaciones de salud mental ha crecido exponencialmente, con miles de aplicaciones disponibles en las tiendas de iOS y Android. Sin embargo, la calidad y la base de evidencia de estas aplicaciones varían enormemente. Una revisión sistemática de Linardon (2020) encontró que solo una pequeña fracción de las aplicaciones de salud mental disponibles ha sido evaluada en ensayos controlados aleatorizados. Esta discrepancia entre la proliferación de tecnologías y la evidencia de su efectividad representa un desafío significativo para clínicos y pacientes que intentan navegar este paisaje.

7.1.1.2 Aplicaciones Móviles para el Manejo de Adicciones

Las aplicaciones móviles (apps) para el manejo de adicciones ofrecen diversas funcionalidades: psicoeducación sobre adicciones y recuperación, seguimiento del consumo y los días de abstinencia, autorregistro del *craving* con análisis de patrones, herramientas de afrontamiento del *craving* (ejercicios de respiración, distracción, mindfulness), recordatorios y motivación, conexión con redes de apoyo (comunidades en línea, contacto con padrino/sponsor, botón de emergencia), gamificación con logros y recompensas, y acceso a recursos de tratamiento. Algunas aplicaciones están diseñadas como complemento del tratamiento presencial, mientras que otras se ofrecen como intervenciones independientes.

La aplicación A-CHESS (*Addiction-Comprehensive Health Enhancement Support System*), desarrollada por el Centro de Investigación en Comunicación de la Salud de la Universidad de Wisconsin, representa una de las aplicaciones mejor estudiadas. A-CHESS proporciona: monitoreo del *craving* y el estado emocional, acceso a contenido psicoeducativo, foros de discusión con pares, herramientas de relajación y distracción, localización GPS de servicios de apoyo cercanos, y detección de proximidad a lugares de alto riesgo (bares, zonas de venta de drogas) con alertas y recursos de afrontamiento. El ensayo clínico aleatorizado de Gustafson et al. (2014) demostró que A-CHESS, como complemento del tratamiento residencial, redujo significativamente los días de consumo excesivo de alcohol durante los 8 meses de seguimiento, con tamaños del efecto clínicamente significativos.

Otra aplicación es reSET y reSET-O son "terapéuticas digitales" (digital therapeutics) aprobadas por la FDA para el tratamiento de TUS y trastorno por uso de opioides, respectivamente. A diferencia de las aplicaciones de bienestar general, las terapéuticas digitales son productos basados en software que han demostrado eficacia clínica en ensayos controlados y están sujetas a regulación similar a los dispositivos médicos. reSET proporciona TCC computarizada como complemento del tratamiento ambulatorio, con módulos sobre afrontamiento del *craving*, manejo del estrés, habilidades de rechazo, y prevención de recaídas. El ensayo clínico pivotal demostró que los pacientes que usaron reSET tuvieron tasas de abstinencia significativamente superiores a quienes recibieron solo tratamiento habitual (Campbell et al., 2014).

7.1.2 *Biofeedback* y *Neurofeedback*

7.1.2.1 Fundamentos del *Biofeedback*

El *biofeedback* es una técnica que utiliza instrumentación para medir, amplificar y retroalimentar información sobre procesos fisiológicos

normalmente fuera de la conciencia, permitiendo al individuo aprender a modular estos procesos de manera voluntaria. Las modalidades de *biofeedback* incluyen: variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), actividad electrodermal (conductancia de la piel), electromiografía (EMG, tensión muscular), temperatura periférica, y respiración. El *biofeedback* de HRV (coherencia cardíaca) ha recibido particular atención en el tratamiento de adicciones por su capacidad de modular el sistema nervioso autónomo, reduciendo la activación simpática y fortaleciendo el tono parasimpático (Lehrer & Gevirtz, 2014).

El fundamento teórico del *biofeedback* en adicciones se basa en la comprensión de que el *craving* y el estrés involucran activación autonómica desregulada. El uso crónico de sustancias altera el equilibrio autonómico, típicamente reduciendo la HRV (un marcador de flexibilidad autonómica y capacidad adaptativa). El entrenamiento en *biofeedback* de HRV busca restaurar este equilibrio, proporcionando al individuo una herramienta para autorregular estados de activación fisiológica que pueden precipitar *craving* y recaída. Estudios piloto han demostrado que el entrenamiento en coherencia cardíaca puede reducir el *craving* y mejorar los resultados de tratamiento en pacientes con TUS, aunque la base de evidencia aún es limitada (Eddie et al., 2014).

Los dispositivos portátiles (*wearables*) han democratizado el acceso al *biofeedback*, permitiendo el monitoreo y entrenamiento fuera del entorno clínico. Dispositivos comerciales como el *Oura Ring*, *Apple Watch*, *Fitbit*, y otros proporcionan mediciones de HRV que, aunque menos precisas que el equipamiento de laboratorio, son suficientes para muchas aplicaciones de *biofeedback*. Aplicaciones como *HeartMath* combinan estos dispositivos con protocolos de entrenamiento estructurados. Esta portabilidad permite la práctica regular entre sesiones y la intervención en tiempo real durante episodios de *craving* o estrés.

7.1.2.2 *Neurofeedback*: Entrenamiento de la Actividad Cerebral

El *neurofeedback* (también llamado EEG *biofeedback*) es una forma de *biofeedback* que utiliza electroencefalografía (EEG) para proporcionar retroalimentación en tiempo real sobre la actividad eléctrica cerebral, permitiendo al individuo aprender a modular sus patrones de ondas cerebrales. El fundamento del *neurofeedback* en adicciones se basa en hallazgos consistentes de que los individuos con TUS muestran anomalías en la actividad EEG, incluyendo: exceso de ondas theta y déficit de ondas alfa en reposo, reducción de la actividad beta frontal relacionada con control ejecutivo, y patrones anormales de potenciales relacionados con eventos (ERPs) ante estímulos asociados con sustancias (Sokhadze et al., 2008).

Los protocolos de *neurofeedback* para adicciones típicamente buscan normalizar estos patrones mediante el entrenamiento para: incrementar la actividad alfa (asociada con relajación y estados contemplativos), incrementar la actividad sensoriomotora (SMR, 12-15 Hz, asociada con calma alerta y reducción de impulsividad), y reducir el exceso de theta frontal (asociado con estados de somnolencia y "neblina mental"). El protocolo Scott-Kaiser-Peniston, desarrollado específicamente para alcoholismo, combina entrenamiento alfa-theta con imaginería guiada y ha mostrado resultados prometedores en varios estudios, aunque con limitaciones metodológicas.

Una revisión sistemática de Nowlis et al. (2023) sobre *neurofeedback* para TUS identificó evidencia preliminar de efectividad, con varios estudios mostrando reducciones en el *craving* y mejoras en medidas de consumo post-tratamiento. Sin embargo, la calidad metodológica de muchos estudios es limitada, con muestras pequeñas, ausencia de grupos control adecuados, y falta de seguimientos a largo plazo. Los autores concluyen que el *neurofeedback* es una intervención prometedora que requiere investigación más rigurosa antes de poder hacer recomendaciones clínicas firmes.

Desarrollos tecnológicos recientes, incluyendo sistemas de EEG portátiles y de bajo costo, están facilitando la investigación y potencialmente la implementación clínica.

7.1.3 Realidad Virtual y Realidad Aumentada

7.1.3.1 Fundamentos de la Terapia de Exposición con Realidad Virtual

La realidad virtual (RV) crea ambientes inmersivos generados por computadora que permiten experiencias sensoriales que simulan la presencia física en entornos virtuales. En el contexto del tratamiento de adicciones, la RV ofrece la posibilidad de crear ambientes controlados que contienen claves relacionadas con sustancias (un bar virtual, una fiesta, una esquina de venta de drogas) para la terapia de exposición con prevención de respuesta (CET, *Cue Exposure Therapy*). La RV supera limitaciones de la exposición imaginaria (dificultad de evocar respuestas fisiológicas realistas) y de la exposición in vivo (falta de control, riesgos éticos y prácticos de exponer a pacientes a ambientes reales de consumo).

Los ambientes de RV para CET en adicciones típicamente incluyen: escenarios visuales detallados que recrean contextos de uso (bares, clubs, casas de fumadores, callejones), estímulos auditivos (música, conversaciones, sonidos asociados con preparación o consumo), y en algunos sistemas, estímulos olfativos (olor a cerveza, humo de cigarrillo). La inmersión en estos ambientes activa respuestas de *craving* condicionadas que pueden ser entonces extinguidas mediante exposición repetida sin reforzamiento (consumo). Estudios de laboratorio han validado que los ambientes de RV efectivamente inducen *craving* comparable al inducido por claves reales, medido tanto por autorreporte como por respuestas fisiológicas (Bordnick et al., 2008).

La revisión sistemática y meta-análisis de Segawa et al. (2020) sobre CET con RV para adicciones identificó evidencia de que la exposición a claves en

RV produce respuestas de *craving* significativas, y que el tratamiento basado en RV puede reducir el *craving* post-intervención. Sin embargo, la evidencia sobre efectos en el consumo real y la durabilidad de los efectos es más limitada. Los autores señalan la necesidad de ensayos clínicos más grandes, con seguimientos más prolongados, y comparaciones con tratamientos activos establecidos. El ensayo piloto aleatorizado de Ghita et al. (2024) sobre VR-CET para trastorno por uso de alcohol encontró reducciones significativas en el *craving* comparado con tratamiento habitual.

7.1.3.2 Aplicaciones Clínicas de la Realidad Virtual en Adicciones

Más allá de la CET, la RV tiene aplicaciones adicionales en el tratamiento de adicciones. El entrenamiento en habilidades puede utilizar escenarios virtuales para practicar habilidades de rechazo de sustancias, manejo de presión social, y afrontamiento de situaciones de riesgo en un ambiente seguro donde el error no tiene consecuencias reales. El paciente puede "ensayar" múltiples veces la interacción con un avatar que ofrece sustancias, recibiendo retroalimentación del terapeuta y refinando sus respuestas. Esta práctica virtual puede complementar y preparar para la generalización a situaciones reales.

La relajación y mindfulness en entornos virtuales utiliza ambientes naturales inmersivos (playas, bosques, montañas) para facilitar estados de calma y presencia. Estos ambientes pueden ser utilizados como recurso de afrontamiento durante episodios de *craving*, como práctica de mindfulness, o como técnica de regulación emocional. Estudios preliminares sugieren que la meditación guiada en ambientes de RV puede ser más efectiva para la reducción del estrés que la meditación sin RV, posiblemente debido a la mayor inmersión y la reducción de distracciones.

La realidad aumentada (RA), que superpone elementos digitales sobre el mundo real en lugar de crear un ambiente completamente virtual, tiene aplicaciones emergentes en adicciones. Una aplicación potencial es la

detección y modificación de estímulos condicionados en el ambiente real: por ejemplo, una aplicación de RA podría identificar (mediante reconocimiento de imagen) publicidad de alcohol o tabaco y superponer mensajes de afrontamiento o recordatorios de las razones para la abstinencia. Aunque estas aplicaciones están en etapas tempranas de desarrollo, representan una dirección prometedora para intervenciones "*just-in-time*" en el contexto real del paciente.

7.1.4 Inteligencia Artificial para Predicción y Tratamiento

7.1.4.1 Predicción de Recaídas mediante Machine Learning

La inteligencia artificial (IA) y específicamente el aprendizaje automático (*machine learning*) ofrecen la posibilidad de desarrollar modelos predictivos que identifiquen individuos en alto riesgo de recaída antes de que esta ocurra, permitiendo intervenciones preventivas tempranas. Estos modelos integran múltiples fuentes de datos: datos demográficos y clínicos del historial del paciente, datos de evaluación ecológica momentánea (EMA) capturados mediante aplicaciones móviles (estado de ánimo, *craving*, situaciones), datos de sensores pasivos de smartphones (patrones de movimiento, sueño, uso del teléfono), datos de dispositivos portátiles (HRV, actividad física, sueño), y datos de redes sociales cuando están disponibles y consentidos (Wang et al., 2018).

Los algoritmos de *machine learning* (incluyendo regresión logística, árboles de decisión, *random forests*, *gradient boosting*, y redes neuronales) pueden identificar patrones complejos y no lineales en estos datos que predicen riesgo de recaída con mayor precisión que los modelos estadísticos tradicionales o el juicio clínico. Un estudio de Gustafson et al. (2021) utilizó datos de la aplicación A-CHESS para desarrollar un modelo de predicción de "días difíciles" en pacientes con trastorno por uso de alcohol. El modelo, entrenado en datos históricos, pudo identificar días de alto riesgo con

precisión significativa, permitiendo el envío proactivo de intervenciones de apoyo.

Los desafíos de los modelos predictivos incluyen: la necesidad de grandes conjuntos de datos de entrenamiento de alta calidad, el riesgo de sobreajuste (modelos que funcionan bien en los datos de entrenamiento pero no generalizan a nuevos pacientes), la interpretabilidad limitada de algunos algoritmos ("caja negra"), cuestiones de equidad y sesgo (los modelos pueden perpetuar disparidades si los datos de entrenamiento reflejan sesgos históricos), y la brecha entre la predicción precisa y la intervención efectiva (saber que alguien está en alto riesgo no garantiza que una intervención prevenga la recaída). La investigación activa aborda estos desafíos, con énfasis creciente en la IA explicable y equitativa.

7.1.4.2 Intervenciones *Just-in-Time* Adaptativas (JITAIs)

Las Intervenciones *Just-in-Time* Adaptativas (JITAIs) representan un paradigma de intervención móvil que proporciona el soporte correcto, en el momento correcto, adaptado al contexto y estado actual del individuo. A diferencia de las intervenciones estáticas que proporcionan el mismo contenido a todos los usuarios en momentos predeterminados, las JITAIs utilizan datos en tiempo real (de EMA, sensores, uso del dispositivo) para detectar estados de vulnerabilidad o oportunidad, y despliegan intervenciones dinámicamente ajustadas a ese momento específico (Nahum-Shani et al., 2018).

Un ejemplo de JITAI para adicciones sería un sistema que: detecta mediante sensores de movimiento y patrones de uso del teléfono que el usuario está en un bar (basándose en la ubicación GPS y el ruido ambiental), detecta mediante EMA reciente o inferencia que el nivel de *craving* es elevado, y despliega una intervención específica para ese contexto: quizás un recordatorio de las razones para la abstinencia, acceso rápido a contactos de apoyo, o una técnica de afrontamiento breve. La intervención sería

diferente si el usuario estuviera en casa experimentando *craving* relacionado con aburrimiento o estrés.

El diseño de JITAIs efectivas requiere considerar: cuáles son los "estados de decisión" relevantes donde una intervención puede ser útil, qué tipos de intervención son apropiados para cada estado, cómo detectar estos estados a partir de datos disponibles, con qué frecuencia intervenir sin generar fatiga o intrusión, y cómo adaptar las intervenciones basándose en la respuesta del usuario a intervenciones previas. Los métodos de optimización secuencial, incluyendo algoritmos de bandits contextuales y aprendizaje por refuerzo, permiten que el sistema "aprenda" qué intervenciones funcionan mejor para qué usuarios en qué contextos, mejorando su efectividad con el tiempo.

7.1.4.3 Chatbots y Agentes Conversacionales

Los chatbots y agentes conversacionales basados en procesamiento del lenguaje natural (NLP) ofrecen la posibilidad de interacciones terapéuticas escalables disponibles 24/7. Estos sistemas pueden proporcionar: psicoeducación interactiva, entrenamiento guiado en habilidades de afrontamiento, práctica de técnicas de TCC mediante diálogo (identificación de pensamientos automáticos, reestructuración cognitiva), apoyo empático durante momentos de *craving* o malestar, y triaje para determinar cuándo es necesaria la intervención de un profesional humano. Woebot, Wysa, y Tess son ejemplos de chatbots de salud mental que han sido evaluados en estudios controlados, aunque primariamente para depresión y ansiedad más que para adicciones específicamente (Fitzpatrick et al., 2017).

Los avances en modelos de lenguaje grande (*Large Language Models, LLMs*) como GPT-4 han expandido dramáticamente las capacidades conversacionales de estos sistemas, permitiendo diálogos más naturales, contextualmente relevantes, y empáticos. Sin embargo, estos avances también plantean riesgos: los LLMs pueden generar información incorrecta

con aparente confianza ("alucinaciones"), pueden ser manipulados para proporcionar contenido dañino, y su comportamiento puede ser impredecible. El uso de LLMs en aplicaciones clínicas de salud mental requiere salvaguardas robustas, supervisión humana, y validación rigurosa.

La investigación específica sobre chatbots para tratamiento de adicciones es aún limitada. Un área prometedora es el uso de agentes conversacionales para proporcionar componentes de la Entrevista Motivacional, dado que la EM es particularmente susceptible de automatización: su estructura (preguntas abiertas, afirmaciones, reflexiones, resúmenes) puede ser codificada algorítmicamente, y sus principios (evocar la motivación del propio cliente, evitar confrontación) se alinean bien con las capacidades de los sistemas conversacionales empáticos. Estudios piloto han mostrado que los usuarios perciben los chatbots basados en EM como útiles y aceptables, aunque la evidencia sobre efectos en el consumo de sustancias es preliminar.

7.1.5 Consideraciones Éticas en Salud Mental Digital

7.1.5.1 Privacidad y Protección de Datos

Las tecnologías digitales de salud mental generan y procesan datos extraordinariamente sensibles: estados emocionales, patrones de uso de sustancias, ubicaciones, relaciones sociales, y correlatos fisiológicos. La protección de estos datos plantea desafíos significativos. Las aplicaciones móviles frecuentemente recopilan datos más allá de lo necesario para su función declarada, comparten datos con terceros para publicidad o análisis, y tienen políticas de privacidad largas, complejas e incomprensibles para el usuario promedio. Un análisis de aplicaciones de salud mental en las tiendas de apps encontró que la mayoría compartía datos con terceros y muchas tenían prácticas de seguridad deficientes (Huckvale et al., 2019).

Los reguladores han comenzado a abordar estos problemas. El Reglamento General de Protección de Datos (GDPR) en Europa establece estándares estrictos para el procesamiento de datos de salud, incluyendo requisitos de consentimiento explícito, derecho a la eliminación de datos, y notificación de brechas de seguridad. La FDA en Estados Unidos regula las terapéuticas digitales como dispositivos médicos, imponiendo estándares de seguridad y eficacia. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones de bienestar y salud mental escapan a esta regulación por no hacer claims médicos específicos.

Los clínicos que recomiendan o integran tecnologías digitales en el tratamiento tienen la responsabilidad de evaluar las prácticas de privacidad de estas herramientas y de informar a los pacientes sobre los riesgos. Preguntas relevantes incluyen: ¿Qué datos recopila la aplicación? ¿Dónde se almacenan y cómo se protegen? ¿Se comparten con terceros y para qué propósitos? ¿Puede el usuario acceder a y eliminar sus datos? ¿Qué ocurre con los datos si el paciente deja de usar la aplicación o la empresa cierra?

7.1.5.2 Equidad, Acceso y Brecha Digital

Las tecnologías digitales tienen el potencial de democratizar el acceso a intervenciones de salud mental, llegando a poblaciones desatendidas por los servicios tradicionales. Sin embargo, también pueden exacerbar las disparidades existentes si el acceso está estratificado por estatus socioeconómico, edad, alfabetización digital, o localización geográfica. La "brecha digital" refiere a las desigualdades en el acceso a tecnologías y en las habilidades para utilizarlas efectivamente. Aunque la penetración de smartphones ha aumentado dramáticamente, las poblaciones de mayor riesgo para TUS (personas sin hogar, con enfermedad mental severa, de bajos ingresos) pueden tener acceso limitado o inconsistente a dispositivos y conectividad.

El diseño inclusivo de tecnologías de salud mental requiere considerar: la accesibilidad para usuarios con diferentes niveles de alfabetización y

alfabetización digital, la disponibilidad en múltiples idiomas, la sensibilidad cultural en contenido y diseño, la usabilidad para personas con discapacidades visuales, auditivas o motoras, y los requisitos de conectividad y almacenamiento que pueden ser barreras para algunos usuarios. La evaluación de intervenciones digitales debe examinar específicamente si los beneficios se distribuyen equitativamente entre grupos demográficos o si perpetúan disparidades.

7.1.5.3 Relación Terapéutica y Deshumanización

Una preocupación fundamental sobre las intervenciones digitales automatizadas es si pueden proporcionar la conexión humana que es central para la psicoterapia efectiva. La alianza terapéutica (el vínculo de confianza, respeto y colaboración entre terapeuta y paciente) es un predictor consistente de resultados en psicoterapia, transversal a orientaciones teóricas. Los críticos argumentan que las interacciones con chatbots y aplicaciones, por más sofisticadas que sean, no pueden replicar la presencia, la empatía genuina, y la comprensión profunda de un ser humano (Fiske et al., 2019).

Los defensores responden que las intervenciones digitales no pretenden reemplazar la psicoterapia humana sino complementarla, extendiendo el alcance del tratamiento a poblaciones que de otro modo no tendrían acceso y proporcionando apoyo entre sesiones. Además, argumentan que para algunos usuarios, particularmente aquellos que experimentan estigma o ansiedad social, la interacción con un sistema automatizado puede ser menos amenazante y más accesible que la interacción con un terapeuta humano. La evidencia sobre alianza terapéutica con agentes digitales es mixta, con algunos estudios encontrando que los usuarios desarrollan “alianzas” significativas con sistemas automatizados.

Una perspectiva equilibrada reconoce que diferentes intervenciones (humanas, digitales, híbridas) pueden ser apropiadas para diferentes

pacientes, problemas y contextos. El modelo de "cuidado escalonado" (*stepped care*) sugiere que intervenciones de menor intensidad (incluyendo digitales) pueden ser apropiadas para casos menos severos, reservando recursos terapéuticos más intensivos para quienes los necesitan. La integración inteligente de tecnologías digitales en la práctica clínica, utilizándolas para potenciar más que para reemplazar la relación terapéutica, representa el camino más prometedor.

7.2. Epigenética y Neuroplasticidad en la Adicción y el *Craving*

7.2.1 Fundamentos de la Epigenética de la Adicción

7.2.1.1 Conceptos Básicos de Epigenética

La epigenética refiere a los mecanismos que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Mientras que el genoma (la secuencia de ADN) es relativamente estable a lo largo de la vida, el epigenoma (el conjunto de marcas epigenéticas que determinan qué genes se expresan y cuándo) es dinámico y responde a factores ambientales, incluyendo la exposición a sustancias. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen: metilación del ADN (adición de grupos metilo a residuos de citosina, típicamente silenciando genes), modificaciones de histonas (acetilación, metilación, fosforilación de las proteínas histonas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, modificando la accesibilidad de genes), y ARNs no codificantes (microARNs y ARNs largos no codificantes que regulan la expresión génica post-transcripcionalmente) (Nestler, 2014).

La relevancia de la epigenética para la adicción radica en que las sustancias de abuso producen cambios epigenéticos que alteran la expresión de genes en circuitos cerebrales relacionados con la recompensa, el estrés y el control ejecutivo. Estos cambios epigenéticos pueden: mediar los efectos agudos de las sustancias, contribuir al desarrollo de tolerancia y sensibilización, persistir durante la abstinencia contribuyendo al *craving* y la vulnerabilidad

a la recaída, y potencialmente transmitirse transgeneracionalmente. El concepto de "cicatrices epigenéticas" describe las alteraciones duraderas que las sustancias dejan en el epigenoma cerebral y que pueden subyacer a la vulnerabilidad persistente a la recaída.

Un ejemplo paradigmático es el efecto de la cocaína sobre la acetilación de histonas en el núcleo accumbens. La exposición a cocaína incrementa la acetilación de histonas H3 y H4 en los promotores de genes como ΔFosB y BDNF, incrementando su expresión. ΔFosB es un factor de transcripción que se acumula con la exposición repetida a drogas y permanece elevado durante semanas tras el cese del consumo, regulando la expresión de numerosos genes que modifican la plasticidad sináptica y la respuesta a la droga. Estos cambios moleculares proporcionan un mecanismo para entender cómo la exposición a sustancias produce cambios duraderos en la función cerebral (Robison & Nestler, 2011).

7.2.1.2 Mecanismos de Reversibilidad Epigenética

Un aspecto esperanzador de la epigenética es que, a diferencia de las mutaciones genéticas, los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles. Las enzimas que añaden marcas epigenéticas ("escritoras": metiltransferasas de ADN, acetiltransferasas de histonas) tienen contrapartes que las remueven ("borradoras": desmetilasas, desacetilasas). Esto sugiere que los cambios epigenéticos inducidos por sustancias podrían ser revertidos mediante intervenciones apropiadas, restaurando patrones más normales de expresión génica y potencialmente reduciendo la vulnerabilidad a la recaída.

La investigación preclínica ha explorado la modulación farmacológica de enzimas epigenéticas como estrategia de tratamiento. Los inhibidores de las histona desacetilasas (HDAC), que aumentan los niveles de acetilación, han mostrado efectos sobre conductas relacionadas con adicción en modelos animales, aunque con resultados variables dependiendo del protocolo de

administración y la fase de la adicción. Por ejemplo, la inhibición de HDAC en el núcleo accumbens puede potenciar los efectos reforzantes de la cocaína en algunos paradigmas pero atenuar la búsqueda de droga inducida por claves en otros. Esta complejidad refleja los roles multifacéticos de la regulación epigenética en diferentes circuitos y fases del proceso adictivo.

Más allá de los fármacos que actúan directamente sobre enzimas epigenéticas, otras intervenciones pueden modular el epigenoma indirectamente. El ejercicio físico, por ejemplo, produce cambios en la metilación del ADN y la acetilación de histonas en el cerebro, algunos de los cuales pueden contrarrestar los efectos epigenéticos de las sustancias. La restricción calórica, ciertos nutrientes, y las experiencias ambientales enriquecidas también modifican el epigenoma. Estos hallazgos sugieren que las intervenciones conductuales y de estilo de vida utilizadas en el tratamiento de adicciones pueden ejercer parte de sus efectos a través de mecanismos epigenéticos, "reprogramando" el cerebro hacia patrones de expresión génica más adaptativos (Walker et al., 2015).

7.2.2 Neuroplasticidad y Recuperación

7.2.2.1 Plasticidad Maladaptativa en la Adicción

La neuroplasticidad (la capacidad del cerebro de modificar su estructura y función en respuesta a la experiencia) es un arma de doble filo en la adicción. Por un lado, la plasticidad mal adaptativa subyace al desarrollo y mantenimiento de la adicción: el uso repetido de sustancias produce cambios duraderos en la morfología neuronal (densidad de espinas dendríticas), la fuerza sináptica (potenciación y depresión a largo plazo), la neurogénesis (reducida en el hipocampo), y la conectividad funcional entre regiones. Estos cambios sesgan el cerebro hacia la búsqueda y consumo de sustancias, debilitan el control ejecutivo, y codifican memorias relacionadas con drogas notablemente resistentes a la extinción (Lüscher & Malenka, 2011).

Los cambios plásticos en el sistema mesocorticolímbico incluyen: modificaciones en la transmisión dopaminérgica del área tegmental ventral (VTA) al núcleo accumbens (NAc), alteraciones en la transmisión glutamatérgica de la corteza prefrontal al NAc, cambios en la plasticidad sináptica de las sinapsis glutamatérgicas del NAc que codifican asociaciones droga-clave, y modificaciones en la amígdala que subyacen al aprendizaje de miedo y ansiedad relacionados con la abstinencia. El modelo de "secuestro" de los sistemas de plasticidad propone que las drogas explotan mecanismos de plasticidad normalmente dedicados al aprendizaje adaptativo, produciendo una forma de "sobre-aprendizaje" patológico.

7.2.2.2 Promoción de la Neuroplasticidad Adaptativa

La buena noticia es que la plasticidad que permitió el desarrollo de la adicción también puede facilitar la recuperación. La neuroplasticidad adaptativa puede ser promovida mediante diversas intervenciones que, colectivamente, pueden ayudar a "recablear" el cerebro hacia patrones más saludables. La psicoterapia, lejos de ser meramente "hablar", produce cambios medibles en la estructura y función cerebral. Estudios de neuroimagen han documentado que la TCC produce cambios en la actividad y conectividad de la corteza prefrontal en diversos trastornos, incluyendo TUS (DeVito et al., 2012). Estos cambios reflejan el fortalecimiento de los circuitos de control ejecutivo que median los efectos terapéuticos de la TCC.

El ejercicio físico es un promotor potente de la neuroplasticidad. El ejercicio aeróbico incrementa la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un factor de crecimiento crítico para la plasticidad sináptica y la neurogénesis. El ejercicio también modula la neurotransmisión dopaminérgica, incrementando los receptores D2 en el estriado (que están reducidos en la adicción), y mejora la función de la corteza prefrontal. El meta-análisis de Wang et al. (2014) documentó que las intervenciones de ejercicio producen reducciones significativas en el consumo de sustancias,

efectos que pueden estar mediados parcialmente por estos mecanismos neuroplásticos.

El enriquecimiento ambiental (un ambiente con estimulación sensorial, social y cognitiva variada) ha demostrado efectos robustos en modelos animales de adicción, reduciendo la auto administración de drogas, la sensibilización conductual, y la recaída. Los mecanismos incluyen la normalización de la expresión de BDNF, la restauración de la densidad de espinas dendríticas, y la modificación de respuestas epigenéticas a las drogas. Aunque la traslación a humanos es compleja, estos hallazgos sugieren que los ambientes de tratamiento que proporcionan estimulación diversa, oportunidades de aprendizaje, conexión social, y actividades significativas pueden promover la recuperación cerebral más allá de sus efectos psicosociales directos.

7.2.2.3 Intervenciones que Potencian la Neuroplasticidad

Varias intervenciones emergentes buscan potenciar directamente la neuroplasticidad como estrategia terapéutica. La estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) son técnicas de neuromodulación no invasiva que pueden modular la excitabilidad cortical y, con estimulación repetida, producir cambios plásticos duraderos. La TMS repetitiva de la corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC), que frecuentemente muestra hipofunción en TUS, ha mostrado efectos prometedores sobre el *craving* en varios estudios, aunque la base de evidencia aún es limitada y heterogénea (Diana et al., 2017).

Los psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD, DMT) están experimentando un renacimiento de interés científico tras décadas de restricción. Estos compuestos producen una "ventana de plasticidad" caracterizada por incremento de BDNF, neurogénesis, y sinaptogénesis, efectos que persisten más allá del período de intoxicación aguda. Esta plasticidad incrementada puede facilitar cambios psicológicos duraderos cuando los psicodélicos se

administran en un contexto terapéutico estructurado. Los ensayos clínicos de psilocibina asistida con psicoterapia para dependencia de alcohol y tabaco han mostrado resultados preliminares prometedores, con tasas de abstinencia notablemente elevadas (Bogenschutz et al., 2022).

La ketamina, un anestésico disociativo con propiedades antidepresivas rápidas, también promueve la neuroplasticidad mediante mecanismos relacionados con la neurotransmisión glutamatérgica y la expresión de BDNF. Estudios piloto han explorado la ketamina para el tratamiento de trastornos por uso de alcohol y cocaína, con algunos resultados positivos, aunque la evidencia es aún preliminar. Los desafíos incluyen el potencial de abuso de la ketamina misma, la duración limitada de sus efectos, y la necesidad de integración con psicoterapia para optimizar los resultados.

7.2.3 Medicina Personalizada y Farmacogenética

7.2.3.1 Fundamentos de la Farmacogenética

La farmacogenética estudia cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta a los medicamentos. La variabilidad interindividual en la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos para TUS es considerable, y parte de esta variabilidad tiene base genética. Los genes relevantes incluyen aquellos que codifican: enzimas que metabolizan los medicamentos (determinando las concentraciones plasmáticas), transportadores que mueven los medicamentos a través de membranas (afectando la distribución), y dianas terapéuticas de los medicamentos (como receptores de neurotransmisores cuyas variantes pueden afectar la afinidad y la respuesta).

Un ejemplo paradigmático es la variación en el gen OPRM1, que codifica el receptor opioide mu. El polimorfismo A118G (rs1799971) produce una variante del receptor con afinidad alterada por las beta-endorfinas. Estudios han encontrado que individuos portadores del alelo G muestran diferentes

respuestas al tratamiento con naltrexona para alcoholismo: en algunos estudios, los portadores de G mostraron mayor reducción del consumo con naltrexona, sugiriendo que la genotipificación podría identificar pacientes que se beneficiarían particularmente de este medicamento (Oslin et al., 2015). Sin embargo, los resultados no han sido consistentes entre estudios, reflejando la complejidad de las interacciones gen-ambiente.

La variabilidad en el metabolismo de medicamentos es clínicamente relevante. El citocromo P450 es una familia de enzimas hepáticas responsables del metabolismo de muchos medicamentos psiquiátricos y de adicciones. Variantes genéticas que resultan en metabolizadores "lentos", "normales" o "ultra-rápidos" afectan las concentraciones plasmáticas de los medicamentos y, por tanto, su eficacia y toxicidad. Por ejemplo, el CYP2D6 metaboliza varios opioides (codeína, tramadol, hidrocodona); los metabolizadores ultra-rápidos tienen mayor riesgo de toxicidad con codeína, mientras que los metabolizadores lentos pueden no obtener analgesia adecuada. Aunque la genotipificación de CYP450 está disponible clínicamente, su integración rutinaria en la práctica aún es limitada.

7.2.3.2 Hacia el Tratamiento Personalizado

La visión de la "medicina de precisión" o "tratamiento personalizado" para las adicciones implica utilizar información genética, epigenética, de neuroimagen, y otros biomarcadores para seleccionar intervenciones óptimas para cada paciente individual. En lugar del abordaje actual de "prueba y error", donde los medicamentos se prueban secuencialmente hasta encontrar uno que funcione, la medicina de precisión permitiría seleccionar el tratamiento con mayor probabilidad de eficacia desde el inicio, evitando exposiciones a medicamentos inefectivos o con efectos adversos predecibles.

La realización de esta visión enfrenta desafíos significativos. La adicción es un trastorno poligénico donde miles de variantes genéticas de pequeño

efecto contribuyen al riesgo, haciendo difícil identificar biomarcadores predictivos robustos. La heterogeneidad fenotípica de los TUS (diferentes sustancias, diferentes patrones de uso, diferentes comorbilidades) complica la identificación de subgrupos homogéneos que respondan a tratamientos específicos. Y la base de evidencia para la utilidad clínica de la farmacogenética en psiquiatría en general, y en adicciones en particular, es aún limitada.

A pesar de estos desafíos, el campo avanza. Consorcios internacionales han reunido grandes cohortes para estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de adicciones, identificando variantes asociadas con riesgo y, potencialmente, con respuesta al tratamiento. La integración de datos ómicos múltiples (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) con datos clínicos y de neuroimagen mediante machine *learning* ofrece la posibilidad de modelos predictivos más potentes. Y la disponibilidad creciente de secuenciación genética de bajo costo está haciendo más factible la integración de información genética en la práctica clínica.

7.2.4 Perspectivas Futuras

7.2.4.1 Convergencia de Innovaciones

El futuro del tratamiento del *craving* y la adicción probablemente será moldeado por la convergencia de las innovaciones descritas en este capítulo. Imaginemos un escenario futuro donde: un paciente recibe evaluación genética y epigenética al inicio del tratamiento, identificando variantes que informan la selección de medicamentos y la predicción de respuesta; dispositivos portátiles monitorizan continuamente marcadores fisiológicos y conductuales, alimentando modelos de IA que predicen riesgo de recaída en tiempo real; intervenciones adaptativas *just-in-time* se despliegan automáticamente cuando el riesgo es detectado; la terapia de exposición con realidad virtual, potenciada quizás por neuromodulación o agentes farmacológicos que abren ventanas de plasticidad, acelera la extinción de

asociaciones droga-clave; y el progreso es monitorizado mediante biomarcadores de neuroplasticidad y regulación epigenética.

Este escenario, aunque futurista, no es ciencia ficción: cada uno de sus componentes está actualmente en desarrollo o en prueba. El desafío será integrar estos componentes de manera clínicamente práctica, éticamente responsable, y accesible equitativamente. La implementación exitosa requerirá no solo avances tecnológicos sino también: marcos regulatorios que protejan a los pacientes mientras permiten la innovación, sistemas de reembolso que cubran intervenciones digitales y personalizadas, capacitación de profesionales de salud en estas nuevas herramientas, y atención constante a cuestiones de equidad y acceso.

7.2.4.2 Limitaciones y Precauciones

Es importante mantener una perspectiva equilibrada sobre estas innovaciones. La historia de la medicina, incluyendo la medicina de las adicciones, está llena de tecnologías prometedoras que no cumplieron las expectativas cuando fueron sometidas a evaluación rigurosa. El "*hype*" (sobreexpectativa) tecnológico puede conducir a: adopción prematura de intervenciones no probadas, desvío de recursos de intervenciones establecidas efectivas, frustración y cinismo cuando las promesas no se materializan, y potencial de daño si las intervenciones tienen efectos adversos no anticipados.

La evaluación rigurosa de las innovaciones tecnológicas enfrenta desafíos particulares. Los ensayos clínicos aleatorizados, el estándar de oro para evaluación de eficacia, son difíciles de realizar con tecnologías que evolucionan rápidamente (la versión evaluada puede ser obsoleta cuando los resultados se publican), que son difíciles de cegar (los participantes saben si están usando una app o no), y cuyos efectos pueden depender crucialmente del contexto de implementación. Metodologías innovadoras, incluyendo diseños adaptativos, ensayos pragmáticos, y métodos mixtos que

complementan datos cuantitativos con cualitativos, son necesarias para generar evidencia relevante.

Finalmente, las innovaciones tecnológicas y biomédicas deben complementar, no reemplazar, la conexión humana que está en el corazón de la recuperación. La adicción es un trastorno de la desconexión (de uno mismo, de los demás, del significado) y la recuperación es fundamentalmente un proceso de reconexión. Las tecnologías más efectivas serán aquellas que faciliten y potencien las relaciones humanas terapéuticas y los sistemas de apoyo comunitario, no las que intenten sustituirlas. En última instancia, la recuperación seguirá siendo un viaje profundamente humano, aunque las herramientas disponibles para apoyarlo continúen evolucionando.

Referencias

Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., ... & Worth, L. (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 79(10), 953-962. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096

Bordnick, P. S., Traylor, A., Copp, H. L., Graap, K. M., Carter, B., Ferrer, M., & Walton, A. P. (2008). Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. Addictive Behaviors, 33(6), 743-756. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.12.010

Campbell, A. N., Nunes, E. V., Matthews, A. G., Stitzer, M., Miele, G. M., Polsky, D., ... & Ghitza, U. E. (2014). Internet-delivered treatment for substance abuse: A multisite randomized controlled trial. American Journal of Psychiatry, 171(6), 683-690. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13081055

DeVito, E. E., Worhunsky, P. D., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., Kober, H., & Potenza, M. N. (2012). A preliminary study of the neural effects of behavioral therapy for substance use disorders. Drug and Alcohol Dependence, 122(3), 228-235. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.10.002

Diana, M., Raij, T., Melis, M., Nummenmaa, A., Leggio, L., & Bonci, A. (2017). Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. Nature Reviews Neuroscience, 18(11), 685-693. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.113

Eddie, D., Kim, C., Lehrer, P., Deneke, E., & Bates, M. E. (2014). A pilot study of brief heart rate variability biofeedback to reduce *craving* in young adult men receiving inpatient treatment for substance use disorders. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 39(3-4), 185-192. https://doi.org/10.1007/s10484-014-9251-z

Fiske, A., Henningsen, P., & Buyx, A. (2019). Your robot therapist will see you now: Ethical implications of embodied artificial intelligence in psychiatry, psychology, and psychotherapy. Journal of Medical Internet Research, 21(5), e13216. https://doi.org/10.2196/13216

Fitzpatrick, K. K., Darcy, A., & Vierhile, M. (2017). Delivering cognitive behavior therapy to young adults with symptoms of depression and anxiety using a fully automated conversational agent (Woebot): A randomized controlled trial. JMIR Mental Health, 4(2), e19. https://doi.org/10.2196/mental.7785

Ghiţă, A., Teixidor, L., Monras, M., Ortega, L., Mondon, S., Gual, A., ... & Gutiérrez-Maldonado, J. (2024). Virtual reality cue-exposure therapy for alcohol use disorder: A randomized controlled study. Journal of Clinical Medicine, 13(5), 1423. https://doi.org/10.3390/jcm13051423

Gustafson, D. H., McTavish, F. M., Chih, M. Y., Atwood, A. K., Johnson, R. A., Boyle, M. G., ... & Shah, D. (2014). A smartphone application to support recovery from alcoholism: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 71(5), 566-572. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4642

Gustafson, D. H., Landucci, G., McTavish, F., Kornfield, R., Johnson, R. A., Mares, M. L., ... & Shah, D. V. (2021). The effect of bundling medication-assisted treatment for opioid addiction with mHealth: Study protocol for a randomized clinical trial. Trials, 17(1), 592. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1726-1

Huckvale, K., Torous, J., & Larsen, M. E. (2019). Assessment of the data sharing and privacy practices of smartphone apps for depression and smoking cessation. JAMA Network Open, 2(4), e192542. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2542

Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? Frontiers in Psychology, 5, 756. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756

Linardon, J. (2020). Can acceptance, mindfulness, and self-compassion be learned by smartphone apps? A systematic and meta-analytic review of randomized controlled trials. Behavior Therapy, 51(4), 646-658. https://doi.org/10.1016/j.beth.2019.10.002

Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2011). Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. Neuron, 69(4), 650-663. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.017

Marsch, L. A., Campbell, A., Campbell, C., Chen, C. H., Erber, K., Pollack, M., ... & Grabinski, M. (2020). The application of digital health to the assessment and treatment of substance use disorders: The past, current, and future role of the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials

Network. Journal of Substance Abuse Treatment, 112, 4-11. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2020.02.005

Nahum-Shani, I., Smith, S. N., Spring, B. J., Collins, L. M., Witkiewitz, K., Tewari, A., & Murphy, S. A. (2018). Just-in-time adaptive interventions (JITAIs) in mobile health: Key components and design principles for ongoing health behavior support. Annals of Behavioral Medicine, 52(6), 446-462. https://doi.org/10.1007/s12160-016-9830-8

Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology, 76, 259-268. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004

Nowlis, S. A., Muench, F. J., Yao, B., & Beitel, M. (2023). Neurofeedback for substance use disorders: A systematic review. Journal of Substance Abuse Treatment, 145, 108947. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2022.108947

Oslin, D. W., Leong, S. H., Lynch, K. G., Berrettini, W., O'Brien, C. P., Gordon, A. J., & Rukstalis, M. (2015). Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 72(5), 430-437. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3053

Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. Nature Reviews Neuroscience, 12(11), 623-637. https://doi.org/10.1038/nrn3111

Segawa, T., Baudry, T., Bourla, A., Blanc, J. V., Peretti, C. S., Mouchabac, S., & Ferreri, F. (2020). Virtual reality (VR) in assessment and treatment of addictive disorders: A systematic review. Frontiers in Neuroscience, 13, 1409. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01409

Sokhadze, T. M., Cannon, R. L., & Trudeau, D. L. (2008). EEG biofeedback as a treatment for substance use disorders: Review, rating of efficacy, and

recommendations for further research. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 33(1), 1-28. https://doi.org/10.1007/s10484-007-9047-5

Torous, J., Bucci, S., Bell, I. H., Kessing, L. V., Faurholt-Jepsen, M., Whelan, P., ... & Firth, J. (2021). The growing field of digital psychiatry: Current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. World Psychiatry, 20(3), 318-335. https://doi.org/10.1002/wps.20883

Walker, D. M., Cates, H. M., Heller, E. A., & Nestler, E. J. (2015). Regulation of chromatin states by drugs of abuse. Current Opinion in Neurobiology, 30, 112-121. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.11.002

Wang, D., Wang, Y., Wang, Y., Li, R., & Zhou, C. (2014). Impact of physical exercise on substance use disorders: A meta-analysis. PLoS ONE, 9(10), e110728. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110728

Wang, R., Chen, F., Chen, Z., Li, T., Harari, G., Tignor, S., ... & Campbell, A. T. (2018). StudentLife: Assessing mental health, academic performance and behavioral trends of college students using smartphones. UbiComp '14, 3-14. https://doi.org/10.1145/2632048.2632054